

## COATED SOLID HYPNOTIC PREPARATION

**Patent number:** JP2003300872  
**Publication date:** 2003-10-21  
**Inventor:** SUGATA HARUO; OKADA MINORU; KANBE  
HIDEYOSHI  
**Applicant:** SS PHARMACEUTICAL CO  
**Classification:**  
**- international:** A61K31/135; A61K9/14; A61K9/28; A61K9/48;  
A61K47/02; A61K47/32; A61K47/34; A61K47/38;  
A61K47/42; A61P25/20  
**- european:**  
**Application number:** JP20020108695 20020411  
**Priority number(s):** JP20020108695 20020411

**Report a data error here**

### Abstract of JP2003300872

<P>PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a preparation which comprises diphenhydramine or its acid addition salt as the pharmaceutical component of hypnotic/sedative action, has no discoloration, is stable, masks bitterness in administration and causes quick and secure effect. <P>SOLUTION: The coated solid hypnotic preparation is obtained by coating a solid agent comprising diphenhydramine or its acid addition salt as the pharmaceutical component having hypnotic/sedative action with a coating film containing a lightproof substance and a water-soluble polymer. <P>COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

8

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-300872

(P 2 0 0 3 - 3 0 0 8 7 2 A)

(43) 公開日 平成15年10月21日 (2003. 10. 21)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A61K 31/135		A61K 31/135	4C076
9/14		9/14	4C206
9/28		9/28	
9/48		9/48	
47/02		47/02	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-108695 (P 2002-108695)	(71) 出願人	000102496 エスエス製薬株式会社 東京都中央区日本橋浜町 2 丁目12番 4 号
(22) 出願日	平成14年 4 月11日 (2002. 4. 11)	(72) 発明者	菅田 晴夫 千葉県八街市八街は 2 - 303
		(72) 発明者	岡田 実 千葉県印西市木下東 4 - 7 - 20
		(72) 発明者	神戸 英芳 千葉県市川市真間 2 - 21 - 8
		(74) 代理人	100086324 弁理士 小野 信夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 被覆固形催眠製剤

(57) 【要約】

【課題】 ジフェンヒドラミンまたはその酸付加塩を睡眠・鎮静作用の薬効成分として含有する、変色がなく安定で、服用時の苦味を隠蔽し、効果の発現が速やかで確実な製剤を提供すること。

【解決手段】 睡眠・鎮静作用を有する薬効成分としてジフェンヒドラミンまたはその酸付加塩を含有する固形剤を、遮光性物質と水溶性高分子物質を含有する皮膜で被覆してなることを特徴とする被覆固形催眠製剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 睡眠・鎮静作用を有する薬効成分としてジフェンヒドラミンまたはその酸付加塩を含有する固形剤を、遮光性物質と水溶性高分子物質を含有する皮膜で被覆してなることを特徴とする被覆固形催眠製剤。

【請求項2】 固形剤が、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤または丸剤である請求項第1項記載の被覆固形催眠製剤。

【請求項3】 遮光性物質が酸化チタン、タルク、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、カオリンまたは三酸化鉄から選ばれたものである請求項第1項または第2項記載の被覆固形催眠製剤。

【請求項4】 水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピリリドン、マクロゴール、ゼラチン、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、ポリビニルジアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれたものである請求項第1項ないし第3項の何れかの項記載の被覆固形催眠製剤。

【請求項5】 遮光性物質の添加量が、皮膜の固形分全体の5～50質量%である請求項第1項ないし第4項の何れかの項記載の被覆固形催眠製剤。

【請求項6】 皮膜の平均膜厚が、20～500 $\mu$ mである請求項第1項ないし第5項の何れかの項記載の被覆固形催眠製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、被覆固形催眠製剤に関し、さらに詳細には、ジフェンヒドラミンまたはその酸付加塩を睡眠・鎮静作用の薬効成分として含有し、変色がなく安定で、服用時の苦味を隠蔽し、効果の発現が速やかで確実な被覆固形催眠製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 従来より、ジフェンヒドラミンおよびその酸付加塩は、抗ヒスタミン作用と中枢作用を有し、鼻炎、皮膚病、感冒薬や鎮咳去痰薬の有効成分として用いられているが、副作用として眠気を生じる欠点がある。

【0003】 例えば、塩酸ジフェンヒドラミンやクエン酸ジフェンヒドラミンは、緩和な催眠剤とほぼ同等な催眠作用を有することが知られている。そして、血液中からの消失も比較的速く、習慣性もないことから、欧米では、日本での一般用医薬品にあたる処方箋のいらない催眠薬として成人一回当たり50mgの投与量で使用されている。

【0004】 ところで、塩酸ジフェンヒドラミンの鎮静作用により、眠気が生じる血漿中濃度は50ng/ml以上とされ、これは抗ヒスタミン作用が生じる血漿中濃度より高い。また、塩酸ジフェンヒドラミン50mgを経口投与したときの血漿中濃度の時間推移の平均値は、投与後2～4時間にかけて50ng/mlをわずかに上

回るものである(Carruthersら: Clin. Pharmacol. Ther.; 23(4); 375～382, 1978)。このため、経口投与の催眠剤として利用する場合には、服用条件によって、製剤の崩壊や溶出が遅くなったりすると催眠剤としての効果が十分に得られないことがあった。

【0005】 一方、ジフェンヒドラミンの味は刺激的な苦みが強く、服用時に不快感を与えるという性質がある。しかし、従来の油脂や不溶性高分子を含む皮膜やマトリックスにより溶出性を遅らせるという味の隠蔽方法では、催眠薬として効果の発現が不確実や不十分になる恐れがあった。

【0006】 さらに、ジフェンヒドラミンおよびその酸付加塩は、光によって徐々に変化し、ベンゾフェノン(benzophenone)またはベンズヒドロール(benzhydro l)および $\beta$ -ジメチルアミノエタノール( $\beta$ -dimethylaminoethanol)などに分解することが知られている。

【0007】 このような光による変色を防止するには、遮光した箱や包装容器に保管する方法があるが、通常、患者が常にそのような包装容器に保管しておくことは難しい。また、服用や保管に際して、光に製剤がさらされる機会もあるため、特に、一般用医薬品として、光に対して変色を防止した製剤が望まれていた。

## 【0008】

【発明が解決しようとする課題】 従って、ジフェンヒドラミンまたはその酸付加塩を睡眠・鎮静作用の薬効成分として含有しながら、変色がなく安定で、服用時の苦味を隠蔽し、効果の発現が速やかで確実な製剤の提供が求められていた。

## 【0009】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記課題に対して検討を重ねた結果、ジフェンヒドラミンまたはその酸付加塩を睡眠・鎮静作用の薬効成分として含有する固形剤を、遮光性物質を含む水溶性高分子物質皮膜で被覆することにより、変色がなく、苦味が隠蔽され、効果の発現の確実性に優れた被覆固形催眠製剤となることを見出し、本発明を完成した。

【0010】 すなわち本発明は、睡眠・鎮静作用を有する薬効成分としてジフェンヒドラミンまたはその酸付加塩を含有する固形剤を、遮光性物質と水溶性高分子物質を含有する皮膜で被覆してなることを特徴とする被覆固形催眠製剤を提供するものである。

## 【0011】

【発明の実施の形態】 本発明の被覆固形催眠製剤は、ジフェンヒドラミンまたはその酸付加塩を含有する固形剤を遮光性物質を含有する水溶性高分子物質の皮膜で被覆したものである。

【0012】 本発明において、睡眠・鎮静作用を有する薬効成分として用いられるジフェンヒドラミンは、塩基の状態のままであっても、また、酸付加塩であってもよい。しかし、塩基状態では液状であり、例えば、軽質無

水ケイ酸などの粉体に塩基を保持させ粉粒体化して用いる必要があるため、固形剤を製造するにあたっては、酸付加塩を用いることが好ましい。このようなジフェンヒドラミンの酸付加塩としては、塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、クエン酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、ラウリル硫酸ジフェンヒドラミン、硫酸ジフェンヒドラミンが例示され、特に好ましい酸付加塩としては、塩酸ジフェンヒドラミンおよびクエン酸ジフェンヒドラミンが挙げられる。

【0013】上記のジフェンヒドラミンまたはその酸付加塩（以下、「ジフェンヒドラミン等」という）を含有する固形剤の剤形としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、丸剤等が挙げられる。また、場合によっては、ジフェンヒドラミン酸付加塩の原末をそのまま使用することもできる。この固形剤の粒径について、特に制約があるものではないが、一般には、平均粒径として50 $\mu$ m～50mm程度、好ましくは0.5～30mm、さらに好ましくは2～30mmである。さらに、固形剤としては速溶性の経口投与製剤が好ましく、特に好適な経口投与製剤の剤形として錠剤が挙げられる。

【0014】この固形剤中でのジフェンヒドラミン等の含有割合は、固形剤の剤形により異なり一概には言えないが、おおむね0.1～100質量%の範囲にあり、例えば錠剤では2～50質量%程度である。

【0015】一方、上記固形剤は、遮光性物質を含有する水溶性高分子物質の皮膜で被覆されるが、このために用いられる水溶性高分子物質としては、酸性～中性の水系の環境下で溶解する皮膜形成物質（水溶性皮膜物質）が使用される。このような水溶性高分子物質の具体例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピリリドン、マクロゴール、ゼラチン等の水溶性高分子、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、ポリビニルジアセタールジエチルアミノアセテート等の酸可溶性高分子が挙げられる。これらは、1種または2種以上を混合して用いることができる。

【0016】この水溶性高分子物質の好ましい具体例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとポリエチレングリコールを挙げることができ、特に好ましい具体例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910とマクロゴール6000の混合が挙げられる。このヒドロキシプロピルメチルセルロース2910とマクロゴール6000を混合して用いる場合には、その配合比を重量比で50：50～95：5にすることが望ましく、さらに好ましくは90：10～95：5である。また、水溶性高分子物質の添加量は、通常、皮膜の固形分全体の50～95質量%の範囲にあり、特に、70～90質量%が好ましい。

【0017】また、上記水溶性高分子物質に配合される遮光性物質としては、固形剤への光の進入を遮り、水溶性高分子物質で形成される皮膜の溶解性に大きく影響を与えない遮光性物質であれば特に制限なく使用される。このような遮光性物質の具体例としては、酸化チタン、タルク、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、カオリン、三二酸化鉄等が挙げられ、これらは1種または2種以上を混合して用いることができる。

【0018】本発明の被覆固形催眠剤に特に好ましく用いられる遮光性物質としては、酸化チタンとタルクの混合物を挙げることができる。この酸化チタンとタルクは、それらの混合比を重量比で、2：8～8：2とすることが好ましく、特に、4：6～6：4とすることが好ましい。

【0019】この遮光性物質の添加量は、皮膜の厚さにより異なるが、皮膜の固形分全体の5～50質量%とすることが望ましく、特に、10～30質量%とすることが好ましい。遮光性物質の添加量が5質量%以下の場合には、変色の防止が十分でないことが多く、また、配合量が50質量%以上であると皮膜自体の強度が低下することがある。

【0020】上記の遮光性物質を含有する水溶性高分子物質で形成される皮膜の膜厚は、固形剤の剤形にもよるが、平均膜厚として約20～500 $\mu$ m程度であり、さらに好ましくは平均膜厚として30～80 $\mu$ mである。皮膜の平均の厚さが20 $\mu$ m以下の場合には、苦みの隠蔽が十分でないことがあり、また、皮膜の厚さが500 $\mu$ m以上であると、被覆固形剤の崩壊が遅くなり、ひいては、服用条件によって、催眠剤としての効果の発現が不十分になることがある。なお、水溶性高分子物質中には、皮膜の溶解性に大きく影響を与えない範囲で、可塑剤、凝集防止剤、着色料、隠蔽剤、滑沢剤等を配合することもできる。

【0021】本発明の被覆固形催眠剤の具体的製造例としては、例えば次の方法が挙げられる。すなわち、ジフェンヒドラミン等に必要に応じて製剤添加物を加え、これを常法に従って処理することにより調製することができる。製造にあたって使用することのできる製剤添加物としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、界面活性剤、溶解補助剤、還元剤、緩衝剤、吸着剤、流動化剤、帯電防止剤、抗酸化剤、甘味剤、矯味剤、清涼化剤、着色剤、着香剤、香料、芳香剤等の、一般に固形剤に使用しうる製剤添加物を挙げることができる。

【0022】本発明の被覆固形催眠剤の製造において、例えば、固形剤が、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤または丸剤等である場合は、まず、ジフェンヒドラミン等と製剤添加物により造粒末を調製することが一般的である。この造粒末の製造にあたっては、一般に利用される造粒法、例えば、水や有機溶媒を含む溶

液または分散液を用いる噴霧造粒法、攪拌造粒法、流動造粒法、転動造粒法転動流動造粒法等の湿式造粒法、粉粒状の結合剤を用いる圧密造粒法などの乾式造粒法等を採用することができる。

【0023】そして、顆粒剤、細粒剤ないし散剤は、例えば、上記の造粒末の製造においてその粒径を調整し、必要によりふるい分けすることにより得ることができる。また、錠剤は、粉末剤、細粒剤、顆粒剤や丸剤と、製剤添加物を混合し、圧縮成型することにより調製できる。さらにカプセル剤は、粉末剤、細粒剤、顆粒剤または小型の錠剤等をカプセル充填機を用いてカプセルに充填することにより製造される。

【0024】なお、上記錠剤の製造にあたっては、例えば、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、マルトデキストリン、エチルセルロース、乳糖、ソルビトール、無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸、オレイン酸、流動パラフィン、第二リン酸カルシウム、セバチン酸ジブチル、マクロゴール、プロピレングリコール、酸化チタン、コーンスターチ、デンプン、アルファー化デンプン、ゼラチン、ポビドン、クロソポビドン、グリセリン、ポリソルベート80、精製水、クエン酸、アセスルファムカリウム、アスパルテーム、炭酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等の製剤添加物を適宜選択して用いることができる。

【0025】上記のようにして得られた固形剤を、遮光性物質を含有する水溶性高分子物質（以下、「皮膜剤」という）の皮膜で被覆するには、公知の方法を使用することができる。例えば、バンコーティング法、流動層コーティング法、転動コーティング法およびこれらを組み合わせた方法等を利用することができる。この被覆方法においては、皮膜剤を水や有機溶媒に溶解および/または分散させ、固形剤にスプレーコーティングしたり、皮膜剤を固形剤に直接散布し、熱や圧力等を加えてドライコーティングすることができる。

【0026】具体的な素錠の被覆方法の例としては、皮膜剤を水、エチルアルコール、アセトン、塩化メチレン、イソプロピルアルコールなどの適当な溶媒に溶解または分散させてコーティング液とし、これを、例えば通気乾燥式コーティング装置、バンコーティング法等により、素錠にスプレーコーティングする方法が挙げられる。このうち、バンコーティング法による被覆では、素錠をコーティングパンに入れ、該コーティングパンを回転させつつ、スプレーガンのノズルからフィルム形成性高分子化合物の溶液を適当な速度で噴霧したのち乾燥することにより実施することができる。

【0027】

【作用】上記のようにして得られる本発明の被覆固形剤

眠製剤は、遮光性物質を含有する水溶性高分子物質皮膜で被覆されているため、ジフェンヒドラミン等の変色がなく安定であり、また、服用時の苦味もマスキングされたものである。しかも、被覆に用いられる水溶性高分子物質皮膜は、服用後速やかに溶解を開始するものであるため、ジフェンヒドラミン等の効果の発現が速やかである。

【0028】

【実施例】以下実施例を挙げ、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら制約されるものではない。

【0029】実施例 1

被覆錠剤 (1) : 塩酸ジフェンヒドラミン2500g、乳糖6700g、とうもろこしでんぷん2000g、結晶セルロース1000g、クロスカメロースナトリウム250gおよびポリビニルピロリドン300gを常法により混合、造粒し、打錠用顆粒を得た。この打錠用顆粒12495gにタルク122.5g、ステアリン酸マグネシウム122.5gを混合した後、打錠し、直径9mm、厚さ4.2mmで、1錠の重量が260mgの素錠4800錠を得た。

【0030】次いで、この素錠3000錠に対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910gを75g、マクロゴール6000gを5g、酸化チタン11gおよびタルク9gを含有する10%水系コーティング液を、ハイコーター（フロイント産業）にて、乾燥状態で5mg/錠となるようスプレーコーティングして被覆錠剤 (1) を得た。この被覆錠剤の皮膜の厚さを走査型電子顕微鏡で測定したところ41.3 $\mu$ m (n=20の平均) であった。

【0031】実施例 2

被覆錠剤 (2) : 実施例1で製造した素錠3000錠に対し、実施例1と同じ組成の10%水系コーティング液を、ハイコーター（フロイント産業）にて、乾燥状態で2.5mg/錠となるようスプレーコーティングして被覆錠剤 (2) を得た。この被覆錠剤の皮膜の厚さを走査型電子顕微鏡で測定したところ22.1 $\mu$ m (n=20の平均) であった。

【0032】実施例 3

被覆錠剤 (3) : 実施例1で製造した素錠3000錠に対し、実施例1と同じ組成の10%水系コーティング液を、ハイコーター（フロイント産業）にて、乾燥状態で3.8mg/錠となるようスプレーコーティングして被覆錠剤 (3) を得た。この被覆錠剤の皮膜の厚さを走査型電子顕微鏡で測定したところ32.8 $\mu$ m (n=20の平均) であった。

【0033】実施例 4

被覆錠剤 (4) : 実施例1で製造した素錠3000錠に対し、実施例1と同じ組成の10%水系コーティング液を、ハイコーター（フロイント産業）にて、乾燥

状態で10mg/錠となるようスプレーコーティングして被覆錠剤(4)を得た。この被覆錠剤の皮膜の厚さを走査型電子顕微鏡で測定したところ78.6 $\mu$ m(n=20の平均)であった。

#### 【0034】比較例 1

比較錠剤：実施例1で製造した素錠を、そのまま比較錠剤とした。

#### 【0035】比較例 2

比較被覆錠剤(1)：実施例1で製造した素錠3000錠に対し、実施例1と同じ組成の10%水系コーティング液を、ハイコーター(フロイント産業)にて、乾燥状態で2mg/錠となるようスプレーコーティングして比較被覆錠剤(1)を得た。この比較被覆錠剤の皮膜の厚さを走査型電子顕微鏡で測定したところ16.5 $\mu$ m(n=20の平均)であった。

#### 【0036】比較例 3

比較被覆錠剤(2)：実施例1で製造した素錠3000錠に対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910を75gおよびマクロゴール6000を5gを含有する8%水系コーティング液を、ハイコーター(フロイント産業)にて、乾燥状態で5mg/錠となるようスプレーコーティングして比較被覆錠剤(2)を得た。この比較被覆錠剤の皮膜の厚さを走査型電子顕微鏡で測定したところ41.2 $\mu$ m(n=20の平均)であった。

#### 【0037】比較例 4

比較被覆錠剤(3)：実施例1で製造した素錠3000錠に対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910を75g、マクロゴール6000を5g、酸化チタン2gおよびタルク2gを含有する8.4%水系コーティング液を、ハイコーター(フロイント産業)にて、乾燥状態で2.5mg/錠となるようスプレーコーティングして比較被覆錠剤(3)を得た。この比較被覆錠剤の皮膜の厚さを走査型電子顕微鏡で測定したところ20.6 $\mu$ m(n=20の平均)であった。

#### 【0038】比較例 5

比較被覆錠剤(4)：実施例1で製造した素錠3000錠に対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910を75g、マクロゴール6000を5g、酸化チタン3gおよびタルク5gを含有する8.8%水系コーティング液を、ハイコーター(フロイント産業)にて、乾燥状態で2.5mg/錠となるようスプレーコーティングして比較被覆錠剤(4)を得た。この比較被覆錠剤の皮膜の厚さを走査型電子顕微鏡で測定したところ20.8 $\mu$ m(n=20の平均)であった。

#### 【0039】実施例 5

比較被覆錠剤(5)：実施例1で製造した素錠3000錠に対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910を75g、マクロゴール6000を5g、酸化チタン6gおよびタルク5gを含有する9.1%水系コーティング液を、ハイコーター(フロイント産業)にて、乾燥

状態で5mg/錠となるようスプレーコーティングして比較被覆錠剤(5)を得た。この比較被覆錠剤の皮膜の厚さを走査型電子顕微鏡で測定したところ40.7 $\mu$ m(n=20の平均)であった。

#### 【0040】実施例 6

比較被覆錠剤(6)：実施例1で製造した素錠3000錠に対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910を67g、マクロゴール6000を4g、酸化チタン15gおよびタルク14gを含有する10%水系コーティング液を、ハイコーター(フロイント産業)により、乾燥状態で5mg/錠となるようスプレーコーティングして比較被覆錠剤(6)を得た。この比較被覆錠剤の皮膜の厚さを走査型電子顕微鏡で測定したところ41.5 $\mu$ m(n=20の平均)であった。

#### 【0041】実施例 7

比較被覆錠剤(7)：実施例1で製造した素錠3000錠に対し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910を49g、マクロゴール6000を3g、酸化チタン24gおよびタルク24gを含有する10%水系コーティング液を、ハイコーター(フロイント産業)により、乾燥状態で5mg/錠となるようスプレーコーティングして被覆錠剤(7)を得た。この被覆錠剤の皮膜の厚さを走査型電子顕微鏡で測定したところ43.6 $\mu$ m(n=20の平均)であった。

#### 【0042】試験例 1

光に対する安定性試験：次のようにして、実施例1~7および比較例1~5で得られた錠剤の光に対する安定性を試験した。すなわち、各試験錠剤を25℃の条件下、1日8時間、1000ルクスの光照射を行った。30日間の光照射後、各試験錠剤の外観を製造直後の錠剤の外観と比較し、光安定性を調べた。この結果を表1に示す。

#### 【0043】

【表1】

製 剤	外 観 変 化 *
実施例1 実施例2 実施例3 実施例4 実施例5 実施例6 実施例7	変化なし 変化なし 変化なし 変化なし 変化なし 変化なし 変化なし
比較例1 比較例2 比較例3 比較例4 比較例5	黄 変 ほとんど変化ない 黄 変 やや黄変 やや黄変

\* 外観変化は、製造直後との外観の差を示す

【0044】表1の結果から明らかなように、本発明製剤は、被覆を行っていない素錠(比較例1)や遮光性物質が配合されていない被覆錠剤(比較例3)に比べ、光暴露に対する安定性に優れていた。

#### 【0045】試験例 2

味覚試験：次のようにして、実施例1～7および比較例1～5で得られた錠剤のマスクング効果を調べた。すなわち、各試験錠剤について、それぞれ1錠を口の中に含み、10秒間噛み潰さずに保持した後嚥下した。このときの味に対するマスクング効果について、健康成人10名により、苦味の評価試験を実施し、10人の平均の結果を表1に示した。なお、評価基準は次の通りである。

【0046】

製 剤	パネラー番号										平均
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
実施例1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0.3
実施例2	2	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0.7
実施例3	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.5
実施例4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
実施例5	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0.4
実施例6	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0.3
実施例7	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0.4
比較例1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2.0
比較例2	2	2	1	2	1	2	1	1	1	2	1.5
比較例3	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0.4
比較例4	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0.4
比較例5	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.3

【0048】この結果から明らかなように、本発明製剤は苦みがないか、あっても弱いものであるのに対し、皮膜のない素錠（比較例1）および皮膜の厚さが20μm以下の錠剤（比較例2）では服用時に苦みを強く感じる事が分かる。

## 【0049】試験例 3

崩壊試験：実施例1～7で得られた被覆錠剤について、その崩壊性を調べた。崩壊性試験は、第14改正日本薬局方の崩壊試験法に準じ、崩壊試験機（富山産業（株）製、NT-2HS型、ディスク無し）で、37℃の水を用いて測定した。錠剤6個の崩壊時間の範囲を表3に示す。

【0050】

【表3】

製 剤	崩壊時間（分）
実施例1	3.8～4.8
実施例2	3.2～4.5
実施例3	3.5～4.5
実施例4	3.7～5.9
実施例5	3.4～4.6
実施例6	3.5～4.7
実施例7	3.5～4.8

## 評価基準：

評価点	内 容
0	苦味を感じない。
1	わずかに苦い。
2	苦い。

【0047】

【表2】

【0051】この結果から明らかなように、水溶性高分子物質で被覆されているにもかかわらず、本発明製剤は直ちに崩壊するものであった。

【0052】

【発明の効果】ジフェンヒドラミン等を睡眠・鎮静作用の薬効成分として含有する本発明の被覆固形催眠製剤は、遮光性物質を含有した水溶性高分子皮膜により、製剤自体に遮光性が付与され、光に対する変色の防止が可能となるばかりでなく、服用時の苦味を隠蔽し、服用し易い催眠固形製剤である。しかも、この水溶性高分子皮膜は溶解しやすいものであり、睡眠・鎮静作用の薬効成分として十分な量のジフェンヒドラミン等を安定して血中に放出することができるものである。

【0053】従って、ジフェンヒドラミン等の有する睡眠・鎮静作用を薬剤として使用することが可能となり、不眠症や、緊張感、興奮感、いらいら感などの鎮静、これらの症状に伴う頭重、疲労倦怠感の緩和、不安感の解消などに効果の発現が速やかで確実な被覆固形催眠製剤の提供が可能となる。

40 以上

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード（参考）

A 6 1 K 47/32  
47/34  
47/38  
47/42

A 6 1 K 47/32  
47/34  
47/38  
47/42

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/20

Fターム(参考) 4C076 AA29 AA42 AA54 AA56 BB01  
CC01 DD25Q DD28Q DD29Q  
EE12H EE16H EE19H EE23H  
EE32H EE42H FF23 FF37  
FF65 GG12 GG14 GG32 GG33  
4C206 AA01 AA02 FA05 MA03 MA05  
MA55 MA57 MA61 MA63 MA72  
NA03 ZA05